

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

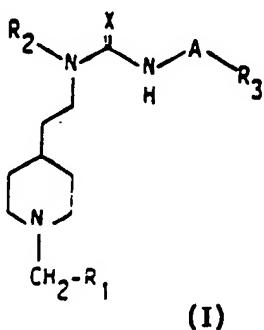


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 211/26, 405/12 A61K 31/445	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/14710 (43) Date de publication internationale: 3 septembre 1992 (03.09.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00131		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.
(22) Date de dépôt international: 12 février 1992 (12.02.92)		
(30) Données relatives à la priorité: 91/01740 14 février 1991 (14.02.91) FR		
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : VIDALUC, Jean-Louis [FR/FR]; Jean-Petit, F-81100 Castres (FR). BIGG, Denis [IE/FR]; 122, avenue de Lavaur, F-81100 Castres (FR).		
(74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Reginbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		

(54) Title: NOVEL UREAS AND THIOUREAS, PREPARATION THEREOF AND APPLICATION IN THERAPY

(54) Titre: NOUVELLES UREES ET THIOUREES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract

Novel ureas and thioureas corresponding to general formula (I), and therapeutically acceptable salts of these molecules. The invention also concerns the application in therapy of the compounds of general formula (I) and processes for the preparation thereof.

(57) Abrégé

Nouvelles urées et thiourées correspondant à la formule générale (I), ainsi que les sels thérapeutiquement acceptables de ces molécules. L'invention concerne également l'application des composés de formule générale (I) en thérapeutique et les procédés de préparation.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures
publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

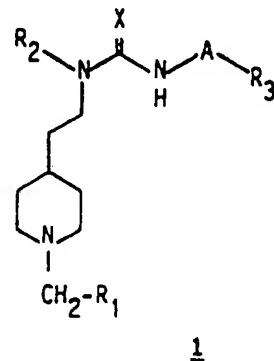
AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	CN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

- 1 -

Nouvelles urées et thiourées, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention, réalisée au Centre de Recherche Pierre Fabre, a pour objet de nouvelles urées et thiourées, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale 1 :



dans laquelle :

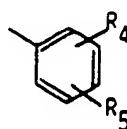
20 R_1 représente un groupe cycloalkyle en C_5 - C_7 , un groupe phényle ou un radical phényle substitué par un groupe alkyle en C_1 - C_4 , un groupe alkoxy en C_1 - C_4 , ou un atome d'halogène :

25 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 - C_4 :

30 X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

35 A représente un radical méthylène, un radical carbonyle, ou un radical sulfonyle ;

40 R_3 représente :
- un groupe aryle de formule :

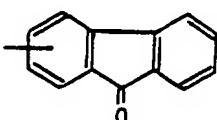


- 2 -

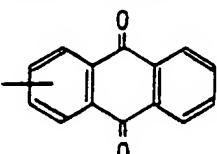
où R_4 et R_5 , indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe acyle en C_1-C_4 , un groupe benzoyle, un groupe alkylsulfonyle en C_1-C_4 , ou un groupe trifluorométhyle ;

ou
R₄ et R₅ pris ensemble représentent un groupement méthylénedioxy :

- un groupe oxofluorényle de formule :

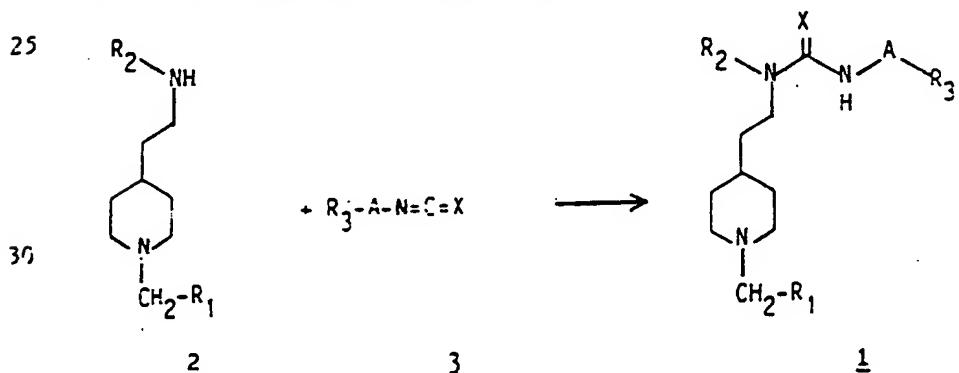


- un groupe dioxoanthracényle de formule :



20 L'invention couvre également les sels des composés de formule générale I avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule générale 1 de l'invention peuvent être préparés selon le schéma de réaction suivant :



35 où R_1 , R_2 , R_3 , A et X sont définis comme ci-dessus.

- 3 -

Les amines de départ 2 et les hétérocumulènes de formule 3 peuvent être obtenus selon des méthodes connues. La réaction des composés 2 avec les composés 3 peut être effectuée à la température ambiante ou accélérée par simple chauffage. La réaction s'effectue, de préférence, en solution. Le solvant employé peut être, à titre d'exemple, un solvant chloré tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane, un solvant cétonique tel que l'acétone, ou un éther tel que la tétrahydrofurane. Lorsque le composé de formule 3 est peu réactif, un solvant alcoolique peut également être employé.

10 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés obtenus selon l'invention.

15 Exemple 1

20 Benzoyl-1 méthyl-3 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée :
composé n°1 : R₁ = C₆H₅, R₂ = Me, X = S, A = CO, R₃ = C₆H₅.

25 On ajoute 0.5 ml d'isothiocyanate de benzoyle à une solution de 0.8 g de (méthylamino-2 éthyl)-4 benzyl-1 pipéridine dans 10 ml de dichlorométhane. On agite à la température ambiante pendant une heure. On évapore à sec et on reprend le produit dans de l'acétate d'éthyle. On extrait avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N. La phase aqueuse est alcalinisée et extraite par le chloroforme. Après lavage à la saumure et séchage sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé pour fournir le composé 1 sous forme d'huile jaune pâle. On traite l'huile avec une solution alcoolique d'acide fumrique et l'on obtient le fumarate du composé 1 sous forme de cristaux blancs (0.45 g).

30 PF° : 163-5°C.

- 4 -

Exemple 2

Benzyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée :
composé n°2 ; $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = H$, $X = S$, $A = CH_2$, $R_3 = C_6H_5$.

Une solution de 2,2 g de (amino-2 éthyle)-4 benzyl-1 pipéridine et 5 1,4 ml d'isothiocyanate de benzyle dans 20 ml d'éthanol absolu est chauffée à reflux pendant une heure. Le solvant est évaporé et l'huile orangée obtenue purifiée sur colonne de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol (95/5). L'huile obtenue est traitée 10 par une solution alcoolique d'acide chlorhydrique et le chlorhydrate du composé 2 est précipité par l'addition d'éther éthylique. On obtient 3,4 g de cristaux blancs.
 PF° : 198-200°C.

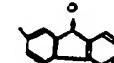
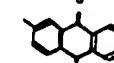
15 Exemple 3

Tosyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 urée :
composé n°3 ; $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = H$, $X = O$, $A = SO_2$, $R_3 = 4-Me.C_6H_4$

On ajoute 0,73 ml d'isocyanate de (méthyl-4 phényl) sulfonyle à une 20 solution de 1 g de (amino-2 éthyl)-4 benzyl-1 pipéridine dans 10 ml de dichlorométhane avec refroidissement (bain de glace). Après une heure, on laisse le mélange réactionnel revenir à la température ambiante. On filtre le solide blanc que l'on lave au 25 dichlorométhane. Après séchage sous vide à 50°C on obtient 1,4 g du composé 3 sous forme de cristaux blancs.
 PF° : 155-6°C.

Le tableau 1 ci-après résume les principaux produits synthétisés 30 qui illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

- 5 -
Tableau 1

Comp n°	R ₁	R ₂	X	A	R ₃	Sel	PF (°C)
1	C ₆ H ₅	Me	S	CO	C ₆ H ₅	fumarate	163-5
2	C ₆ H ₅	H	S	CH ₂	C ₆ H ₅	HCl	198-200
3	C ₆ H ₅	H	O	SO ₂	4-Me.C ₆ H ₄	base libre	155-6
4	C ₆ H ₅	H	S	CO	C ₆ H ₅	HCl	182-4
5	C ₆ H ₅	H	S	CO	3-NO ₂ .C ₆ H ₄	HCl	162-4
6	C ₆ H ₅	H	S	CO	4-MeCO.C ₆ H ₄	fumarate	202-4
7	C ₆ H ₅	H	S	CO	2-NO ₂ .C ₆ H ₄	HCl	166-8
8	C ₆ H ₅	H	S	CO	4-C ₆ H ₅ CO.C ₆ H ₄	HCl	206-8
9	C ₆ H ₅	H	S	CO		HCl	247-50
10	C ₆ H ₅	H	S	CO	4-CF ₃ .C ₆ H ₄	fumarate	204-5
11	C ₆ H ₅	H	S	CO	4-MeSO ₂ .C ₆ H ₄	fumarate	193-5
12	C ₆ H ₅	H	S	CO	3,4-(OCH ₂ O).C ₆ H ₃	HCl	176-8
13	C ₆ H ₅	H	S	CO		HCl	238-40
14	C ₆ H ₅	Et	S	CO	C ₆ H ₅	HCl	143-5
15	C ₆ H ₅	Et	S	CH ₂	C ₆ H ₅	HCl	135-40
16	C ₆ H ₅	H	S	CO	4-MeO.C ₆ H ₄	HCl	215-20

.../...

- 6 -

Tableau 1 (suite)

Comp n°	R ₁	R ₂	X	A	R ₃	Sel	PF (°C)
17	C ₆ H ₅	H	S	CO	4-Cl-C ₆ H ₄	HCl	195-200
18	C ₆ H ₅	H	O	CH ₂	C ₆ H ₅	fumarate	135-7
19	C ₆ H ₉	H	O	CO	C ₆ H ₅	HCl	220-3
20	C ₆ H ₁₁	H	S	CO	C ₆ H ₅	base libre	144-6

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt en tant qu'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

A cet effet, les composés ont été étudiés selon la méthode décrite par G.L. Ellman et al., Biochem. Pharmacol. 7, 88-95 (1961).

Les résultats obtenus sur certains composés de l'invention sont reportés, à titre d'exemple, dans le tableau 2.

Tableau 2
Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase

Composé n°	IC ₅₀ (nM)
5	1,5
6	7,5
7	40
8	14
10	33
12	18
15	260
Tacrine	120

- 7 -

Les composés de l'invention sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ; aussi, ils peuvent être utiles dans le traitement des maladies telles que la myasthénie, les troubles de la mémoire, les démences, telles que les démences séniles ou la maladie d'Alzheimer.

Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être mises en forme pour l'administration par voie orale, rectale, parentérale ou locale, par exemple sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables, et contenir les excipients appropriés.

10

Il est également possible d'y associer d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.

15

20

25

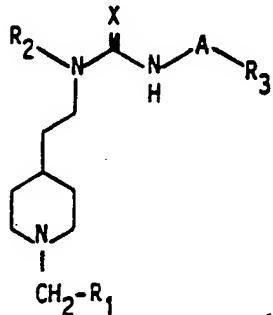
30

35

- 8 -

Revendications

1) Nouvelles urées et thiourées correspondant à la formule générale
1 :



dans laquelle :

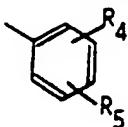
15 R₁ représente un groupe cycloalkyle en C₅-C₇, un groupe phényle ou un radical phényle substitué par un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄, ou un atome d'halogène ;

20 R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ ;

X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

25 A représente un radical méthylène, un radical carbonyle, ou un radical sulfonyle ;

R₃ représente :
- un groupe aryle de formule :



35 où R₄ et R₅, indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe

- 9 -

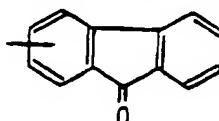
alkoxy en C_1 - C_4 , un groupe acyle en C_1 - C_4 , un groupe benzoyle, un groupe alkylsulfonyle en C_1 - C_4 , ou un groupe trifluorométhyle ;

ou

R_4 et R_5 pris ensemble représentent un groupement méthylénedioxy ;

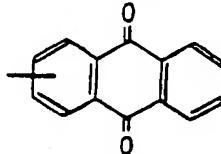
5

- un groupe oxofluorényle de formule :



10

- un groupe dioxoanthracényle de formule :



15

à la condition toutefois que A ne représente pas le radical méthylène lorsque X représente un atome d'oxygène.

ainsi que les sels organiques ou minéraux thérapeutiquement acceptables de ces molécules.

20

2) Composés de formule générale 1 selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre.

25

3) Composés de formule générale 1 selon les revendications 1 et 2, caractérisés en ce que A représente un groupe carbonyle.

30

4) Composés de formule générale 1 selon la revendication 1 caractérisés par le fait qu'ils sont choisis parmi :

35

- Benzoyl-1 méthyl-3 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée

- Benzyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée

- Tosyl-1 [(benzyl-1 piperidinyl-4) éthyl-2]-3 urée

35

- Benzoyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée

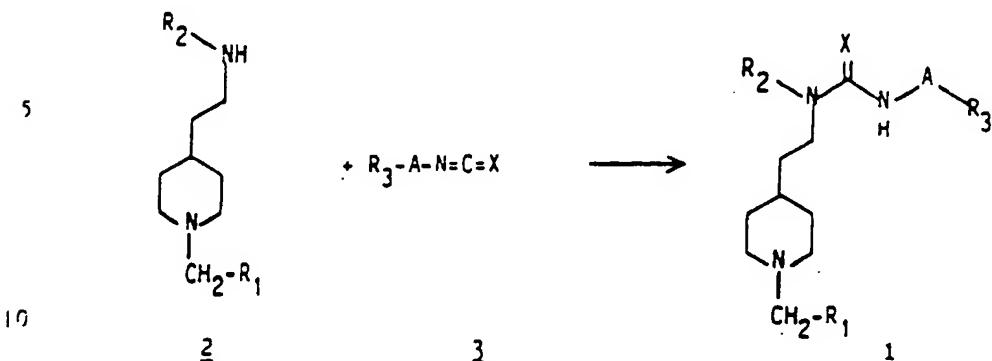
- (Nitro-3 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée

- 10 -

- (Méthoxy-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- (Nitro-2 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- 5 - (Benzoyl-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- (Oxo-9 fluorénoyl-2)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- 10 - (Trifluorométhyl-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- (Méthylsulfonyl-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- 15 - (Méthylénedioxy-3,4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- (Dioxo-9,10 anthracénoyl-2)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- 20 - Benzoyl-1 éthyl-3 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiouree
- Benzyl-1 éthyl-3 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- 25 - (Méthoxy-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- (Chloro-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- 30 - Benzyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 urée
- Benzoyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 urée
- 35 - Benzoyl-1 [(cyclohexylméthyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiouree

- 11 -

5) Procédé de préparation de composés selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule générale 2 avec un composé de formule générale 3 :



où R_1 , R_2 , R_3 , A , X , sont définis comme ci-dessus.

15 6) Procédé de préparation de composés chimiques selon la revendication 5 caractérisé en ce que la réaction des composés de formule générale 2 avec les composés de formule générale 3 s'effectue en solution. Le solvant employé peut être, à titre d'exemple, un solvant chloré tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane, un solvant cétonique tel que l'acétone, ou un éther tel que la tétrahydrofurane.

7) A titre de médicaments nouveaux utiles, par exemple, dans le traitement de la myasthénie, les troubles de la mémoire, les démences, telles que les démences séniles ou la maladie d'Alzheimer, les composés définis selon l'une des revendications :

8) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé de l'une des revendications 1 à 4.

30 9) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient
un composé de l'une des revendications 1 à 4 en association avec
tout excipient approuvé.

35 10) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient
un composé de l'une des revendications 1 à 4 associé à un autre
principe actif.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/FR 92/00131

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.⁵ C 07 D 211/26 C 07 D 405/12 A 61 K 31/445

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁵	C 07 D A 61 K
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	US,A,4071524 (E. H. BANITT) 31 January 1978, see claim 9	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 143155n, Orjales Venero A.: "Preparation of new antihistaminic 4-piperidinealkyl urea derivatives", page 757; & ES, A, 2007808 (FAES) 1 July 1989	1-4
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 33, no.7, 1990, Washington, US, H. SUGITOMO ET. AL.: "Novel piperidine derivatives. Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of 1-benzyl-4-[-2-(N-benzoylamino)ethyl]piperidine derivatives", pages 1880-1887, see the whole article	1-10
A	EP,A,0229391 (EISAI) 22 July 1987, see pages 49-50 and claim 1	1-10
A	EP,A,0199400 (JANSSEN) 29 October 1986, see intermediary table I	1-10

* Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
7 April 1992 (07-04-92)	23 April 1992 (23-04-92)

International Searching Authority

Signature of Authorized Officer

EUROPEAN PATENT OFFICE

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9200131
SA 57208

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 15/04/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A- 4071524	31-01-78	US-A-	4491584	01-01-85
		US-A-	4154941	15-05-79
EP-A- 0229391	22-07-87	AU-A-	6690686	02-07-87
		CA-A-	1279317	22-01-91
		JP-A-	62234065	14-10-87
		US-A-	4942169	17-07-90
		US-A-	5039681	13-08-91
		US-A-	4849431	18-07-89
EP-A- 0199400	29-10-86	AU-B-	582642	06-04-89
		AU-A-	5613586	23-10-86
		CA-A-	1271474	10-07-90
		JP-A-	62129282	11-06-87
		SU-A-	1524809	23-11-89
		US-A-	4749702	07-06-88
		US-A-	4689330	25-08-87

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	EP,A,0229391 (EISAI) 22 juillet 1987, voir pages 49-50 et revendication 1 ----	1-10
A	EP,A,0199400 (JANSSEN) 29 octobre 1986, voir tableau intermédiaire I -----	1-10

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9200131
SA 57208

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 15/04/92

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A- 4071524	31-01-78	US-A- 4491584 US-A- 4154941	01-01-85 15-05-79
EP-A- 0229391	22-07-87	AU-A- 6690686 CA-A- 1279317 JP-A- 62234065 US-A- 4942169 US-A- 5039681 US-A- 4849431	02-07-87 22-01-91 14-10-87 17-07-90 13-08-91 18-07-89
EP-A- 0199400	29-10-86	AU-B- 582642 AU-A- 5613586 CA-A- 1271474 JP-A- 62129282 SU-A- 1524809 US-A- 4749702 US-A- 4689330	06-04-89 23-10-86 10-07-90 11-06-87 23-11-89 07-06-88 25-08-87